

PCT/NL 2004 / 000511

KONINKRIJK DER



NEDERLANDEN



Bureau voor de Industriële Eigendom

REC'D 10 SEP 2004

WIPO PCT

Hierbij wordt verklaard, dat in Nederland op 15 juli 2003 onder nummer 1023924,
ten name van:

STICHTING VOOR DE TECHNISCHE WETENSCHAPPEN

te Utrecht

een aanvraag om octrooi werd ingediend voor:

"Weefselvervangend materiaal",

en dat de hieraan gehechte stukken overeenstemmen met de oorspronkelijk ingediende stukken.

Rijswijk, 18 augustus 2004

De Directeur van het Bureau voor de Industriële Eigendom,
voor deze,

mr. I.W. van der Eijk

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

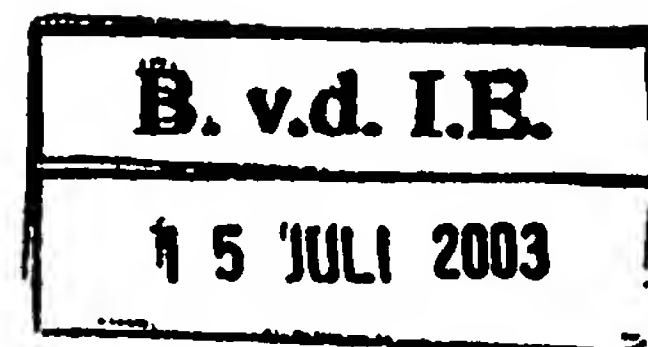
10239247

B. v.d. I.E.

15 JULI 2003

Uittreksel

5 Vezelversterkt materiaal dat kraakbeenachtig weefsel vervangt, bestaande uit een hydrofiele verhoudingsgewijs elastische vezelstructuur en een matrix van gepolymeriseerd hydrogel. De vezel-matrix hechting wordt verhoogd door de vezel vóór de polymerisatie van het hydrogel in de monomeeroplossing te drenken. De vezel bestaat bij voorkeur uit een materiaal op polyurethaanbasis.

1023924
1Weefselvervangend materiaal

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een weefselvervangend materiaal, omvattende een vezelversterkte gepolymeriseerde hydrogel. Een dergelijk weefselvervangend materiaal is bekend uit : "High-strength, ultra-thin and fiber-reinforced pHEMA artifiial skin." uit Biomaterials 19 (1998) blz. 1745-1752. Daaruit is een huidvervangend materiaal bekend bestaande uit een hydrogel dat met vezels, zoals Spandex vezels, versterkt is.

Voor vervanging van kraakbeenachtig weefsel, zoals bijvoorbeeld de tussenwervelschijf of gewrichtskraakbeen, is het zwelgedrag van het bovenvermeld weefselvervangend materiaal verhoudingsgewijs zwak en is de sterkte en taaiheid onvoldoende. Bij het plaatsen in het lichaam worden de voor het lichaam eigen zijnde eigenschappen van deze weefsels niet voldoende gesimuleerd. Dit betreft met name de eigenschap van deze kraakbeenachtige weefsels te kunnen zwellen bij het veranderen van de samenstelling van het fluïdum (water/zout) dat deze weefsels omgeeft. Daardoor kan niet in optimale aanpassing aan de omgeving voorzien worden.

Het is het doel van de onderhavige uitvinding in een weefselvervangend materiaal te voorzien dat wel deze eigenschappen heeft, dat wil zeggen wel een vermogen heeft tot zwellen waarbij het bovendien van belang is dat het materiaal voldoende sterkte heeft en verhoudingsgewijs meegevend is.

Dit doel wordt bij een hierboven beschreven weefselvervangend materiaal verwezenlijkt doordat dat weefselvervangend materiaal kraakbeenachtig weefsel nabootst, 10-70 gew.% vezels (betrokken op de droge materie) omvat en doordat aan dat hydrogel 1-5 % (betrokken op de droge materie) van een stof die geïoniseerde groepen bevat, is toegevoegd.

De geïoniseerde groepen zorgen voor een Donnan osmotische druk in het hydrogel die de vezels onder voorspanning brengt. Dit fenomeen is analoog aan de Donnan-osmotische druk van de geïoniseerde glycosaminoglycanen in kraakbeenachtig weefsel, die de collageenvezels in het weefsel onder voorspanning brengt. De keuze voor een verhoudingsgewijze slappe vezel zorgt voor voldoende lage krachten langs het hydrogel-vezel interface. Door ten opzichte van de bekende stand der techniek veel meer vezel toe te voegen, kunnen de taaiere mechanische eigenschappen verkregen worden. Daarbij is echter van belang dat het zwellend vermogen behouden blijft en dit wordt

verwezenlijkt door het toevoegen van een stof die geïoniseerde groepen bevat. Een voorbeeld hiervan is Natriummetacrylaat. Afhankelijk van de gewenste eigenschappen wordt de diameter en de vorm daarvan gekozen. De vorm kan bijvoorbeeld gebreid, gewikkeld, chopped fibers of non-woven zijn. Als voorbeeld wordt een diameter van 20 μm gegeven. De lengte van de vezel kan van millimeters tot kilometers zijn.

Een voorbeeld van een dergelijke vezel is een vezel op polyurethaan basis. Lycra (Dupont de Nemours) en Spandex zijn voorbeelden van dergelijke vezels. Gebleken is dat dergelijke materialen niet hydrofiel zijn voor zuiver water. Echter in combinatie met een of meer monomeren die bij polymeriseren de hydrogel matrix verschaffen ontstaan wel hydrofiele eigenschappen en wordt in combinatie met het bijzonder elastische gedrag daarvan een bijzonder stevige verbinding met de matrix verkregen. Door het binnendringen van de monomeeroplossing in de vezel neemt het volume van de vezel toe (tot 50%). Door het gebruik van dergelijke vezels kunnen de mechanische eigenschappen en meer in het bijzonder de elastische eigenschappen zodanig verbeterd worden dat de eigenschappen van kraakbeen verder benaderd worden.

De monomeren waaruit het hydrogel door polymerisatie verkregen kan worden kunnen HEMA(hydroxy-ethyl-methacrylaat) en/of Natriummethacrylaat omvatten. Andere monomeren al dan niet in combinatie met elkaar en met een van de hierboven genoemde stoffen zijn eveneens mogelijk. Het hydrofiele karakter van deze monomeren kan zowel gebaseerd zijn op adsorptie als op basis van elektrostatische aantrekking van hydrofiele kationen door vaste lading.

Gebleken is dat een op dergelijke wijze verkregen weefselvervangend materiaal eigenschappen heeft die de eigenschappen van kraakbeen benaderen of zelfs overschrijden. Een aanzienlijk percentage voorrekken is mogelijk terwijl een hoge druksterkte (in de orde van 10 MPa) haalbaar is. Het zo verkregen weefselvervangende materiaal is bij langdurige belasting samendrukbaar. Bij kortstondige piekbelastingen is het materiaal niet samendrukbaar.

Polymeriseren kan verwezenlijkt worden met behulp van een chemische initiator, thermisch initiëren en/of initiëren met behulp van licht (UV).

Gebleken is dat het zo verkregen weefselvervangende materiaal afhankelijk van de omstandigheden van het fluïdum waardoor dit omgeven wordt meer of minder zwelt. Zo is het mogelijk het materiaal in een oplossing met verhoudingsgewijs hoge zoutconcentratie te dompelen waardoor dit een verhoudingsgewijs klein volume aan-

neemt. Na plaatsing in bijvoorbeeld een levend wezen zal de zoutconcentratie dalen en meer water aangezogen worden waardoor het weefselvervangende materiaal in volume toeneemt en in klemming voorzien wordt tussen de delen waarin dit weefselvervangende materiaal toegepast wordt.

5 Afhankelijk van de gewenste sterkte zal de hoeveelheid vezel ten opzichte van de gepolymeriseerde hydrogel gekozen worden. Als voorbeeld wordt een waarde van ongeveer 60 % van het drooggewicht aan vezelmateriaal genoemd.

Het hierboven beschreven weefselvervangend materiaal kan vervaardigd worden door de vezel op polyurethaanbasis in waterige oplossing van een of meer van de hierboven
10 genoemde monomeren onder te dompelen. Tijdens het onderdompelen wordt de monomeeroplossing opgezogen. De sterkte en stijfheid van het materiaal kan bevorderd worden door de vezels te oriënteren. Vervolgens vindt het hierboven beschreven polymeriseren plaats. Het is mogelijk de vezels tijdens het onderdompelen respectievelijk wikkelen of breien een oriëntatie te geven om de eigenschappen van het weefselver-
15 vangende materiaal in verschillende richtingen te kunnen beïnvloeden.

Uit preliminaire studies wordt er verwacht dat het op de hierboven beschreven wijze vervaardigde weefselvervangende materiaal biocompatibel is.

In figuur 1 is een vergelijking gemaakt tussen de mechanische eigenschappen bij samendrukking van een hydrogel sfeer zonder vezelversterking en een hydrogel sfeer
20 waarvan de buitenste millimeter volgens de vinding is versterkt met 60 % gew.% (betrokken op de droge stof) vezels. In de figuur 1 a is de hydrogel zonder vezelversterking getoond en in figuur 1b de hydrogel volgens de stand der techniek.

Hoewel de uitvinding hierboven aan de hand van bijzondere uitvoeringen beschreven is zullen bij degenen bekwaam in de stand der techniek na het lezen van bovenstaande voor de hand liggende varianten opkomen die liggen binnen het bereik van
25 de bijgaande conclusies.

Conclusies

1. Kraakbeenachtig-materiaal-vervangend materiaal omvattende een vezelversterkte gepolymeriseerde hydrogel, met het kenmerk, dat deze 10-70 gew.% vezels (betrokken op de droge materie) en waarbij aan dat hydrogel van een 1-5 gew.% (betrokken op de droge materie) bevat en dat aan die hydrogel een 1-5 gew.% (betrokken op de droge materie) van een stof, die geïoniseerde groepen bevat, toegevoegd is.
2. Kraakbeenachtig-materiaal-vervangend materiaal volgens conclusie 1, waarbij die hydrogel een polymeer op basis van hydroxy-ethyl-methacrylaat (HEMA) omvat.
3. Kraakbeenachtig-materiaal-vervangend materiaal volgens conclusie 1 of 2, waarbij die geïoniseerde groepen bevattende stof methacrylzuur omvat.
4. Kraakbeenachtig-materiaal-vervangend materiaal volgens conclusie 3, omvattende 1-5 gew.% metacrylaat.
5. Kraakbeenachtig-materiaal-vervangend materiaal volgens een van de voorgaande conclusies, waarbij die vezel een in vloeistof gedrenkte vezel omvat.
6. Kraakbeenachtig-materiaal-vervangend materiaal volgens een van de voorgaande conclusies, waarbij die vezel een vezel op basis van polyurethaan materiaal omvat.
7. Prothese bestaande uit een kraakbeenachtig-materiaal-vervangend materiaal volgens een van de voorgaande conclusies.

1023924

Fig 1a

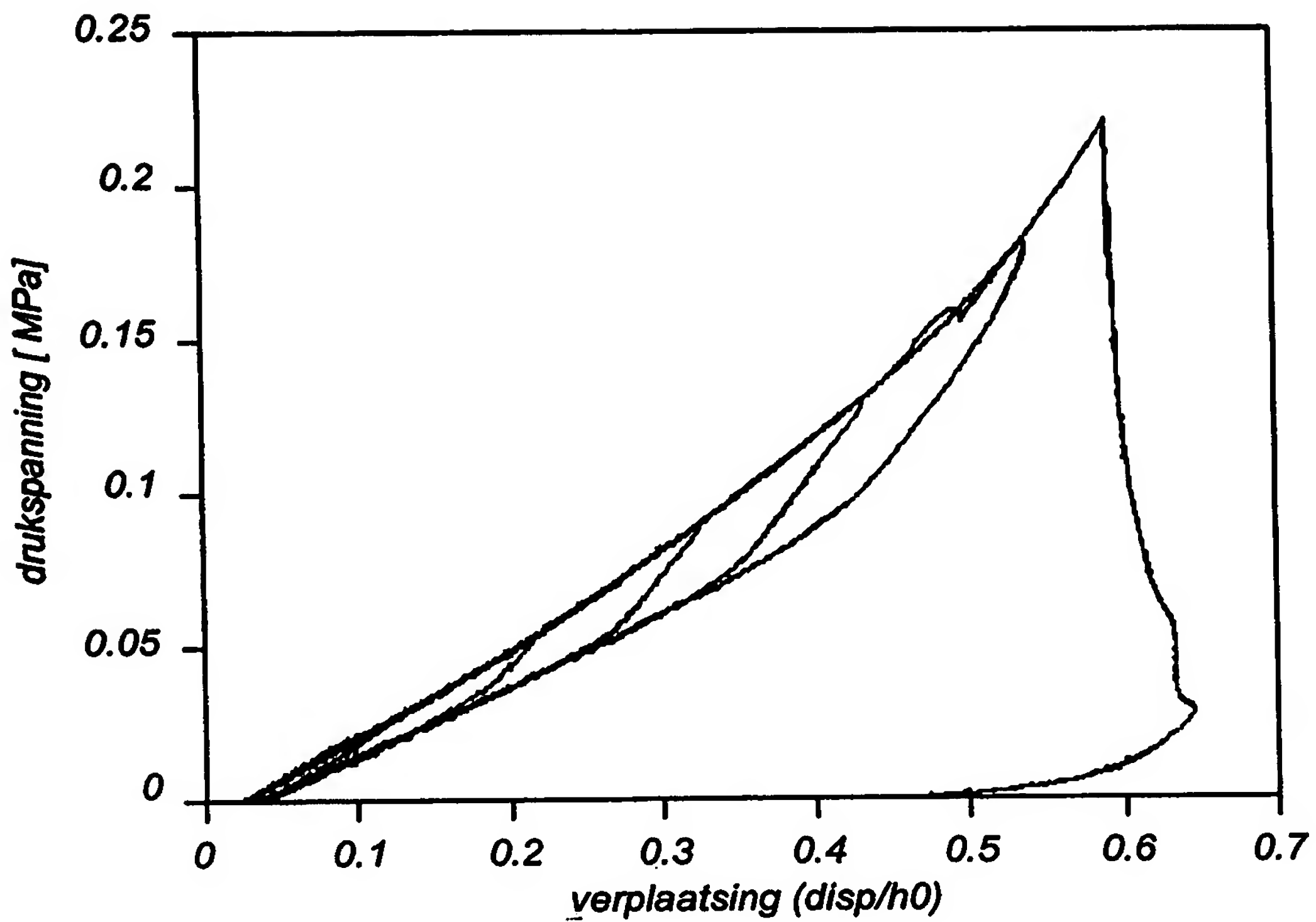
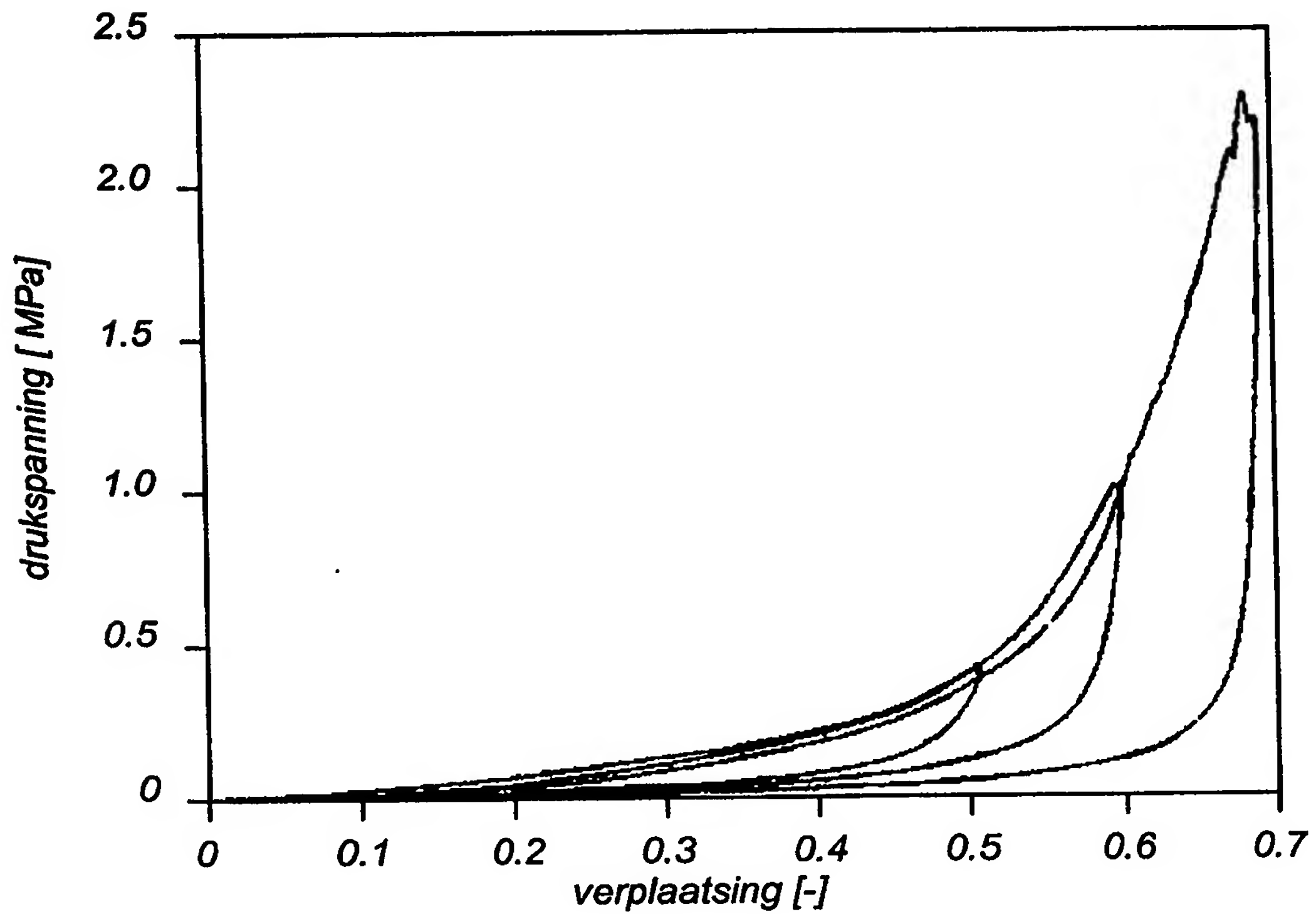


Fig 1b



1024